

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

| | | | |
|--|--|--|--|
| (51) Classification internationale des brevets 5 : C07D 487/04, A61K 31/55 C07D 207/20, C07H 17/02 C07F 9/38 // (C07D 487/04 C07D 243/00, 209/00) | | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 92/19620 (43) Date de publication internationale: 12 novembre 1992 (12.11.92) |
| (21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00410 (22) Date de dépôt international: 6 mai 1992 (06.05.92) | | (74) Mandataire: WARCOIN, Jacques; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR). | |
| (30) Données relatives à la priorité: 91/05636 7 mai 1991 (07.05.91) FR | | (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CA, CH (brevet européen), DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), GR (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), MC (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. | |
| (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS) [FR/FR]; 15, quai Anatole-France, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : LANGLOIS, Nicole [FR/FR]; 7, allée du Moulin Aubert, F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). FAVRE, Florence [FR/FR]; Cité Internationale, Maison de Norvège ch. 112, 7N, boulevard Jourdan, F-75690 Paris Cedex 14 (FR). TEMPETE-GAILLOURDET, Christiane [FR/FR]; 82, rue de Gometz, F-91440 Bures (FR). WERNER, Georges, Hubert [FR/FR]; 21, rue des Chênaux, F-92330 Sceaux (FR). | | Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues. | |

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF PYRROLO [1, 4]-BENZODIAZEPINES, METHOD OF PREPARATION AND MEDICAMENTS CONTAINING THEM

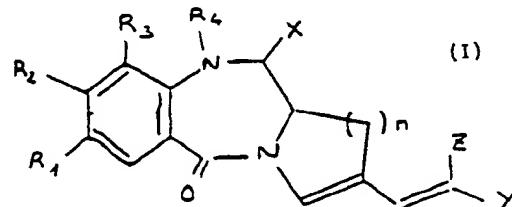
(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLO [1, 4]-BENZODIAZEPINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET MEDICAMENTS LES CONTENANT

(57) Abstract

The invention discloses novel derivatives of pyrrolo[1, 4]-benzodiazepines of formula (I) in which: n is 1 or 2, preferably 1; R₁, R₂, R₃ are the same or different and stand for a hydrogen or halogen atom, a hydroxyl, alkoxy, alkanyloxy radical or two adjacent substituents together form a methylenedioxyl chain, R₁ possibly also representing the radical 0-1'-sibirosamin; R₄ is a hydrogen atom or an alkyl or alkanyl radical; X is a hydrogen atom, a hydroxyl, alkoxy, alkanyloxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulpho(SO₃H), alkali metal or alkali metal sulphonate radical; or R₄ and X together form a double Δ bond (compound of formula Ia); Y, Z are the same or different and represent a hydrogen atom or an alkyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl or N-alkyl or N,N-dialkylamino carbonyl, cyano, phosphonate radical. The invention also discloses medicaments related to these derivatives.

(57) Abrégé

L'invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo [1, 4]-benzodiazépines de formule (I) dans laquelle: n = 1 ou 2, de préférence 1, R₁, R₂, R₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoxy, alcanoxyloxe ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylénedioxyle, R₁ pouvant en outre correspondre au radical 0-1'-sibirosamine, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle, X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxy, alkanyloxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo (SO₃H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou bien R₄ et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia), Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkylamino carbonyle, cyano, phosphonate. L'invention concerne également les médicaments concernant ces dérivés.



UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|-----------------------|
| AT | Autriche | FI | Finlande | ML | Mali |
| AU | Australie | FR | France | MN | Mongolie |
| BB | Barbade | GA | Gabon | MR | Mauritanie |
| BE | Belgique | GB | Royaume-Uni | MW | Malawi |
| BF | Burkina Faso | GN | Guinée | NL | Pays-Bas |
| BG | Bulgarie | GR | Grèce | NO | Norvège |
| BJ | Bénin | IU | Hongrie | PL | Pologne |
| BR | Brésil | IE | Irlande | RO | Roumanie |
| CA | Canada | IT | Italie | RU | Fédération de Russie |
| CF | République Centrafricaine | JP | Japon | SD | Soudan |
| CG | Congo | KP | République populaire démocratique de Corée | SE | Suède |
| CH | Suisse | KR | République de Corée | SN | Sénégal |
| CI | Côte d'Ivoire | LI | Liechtenstein | SU | Union soviétique |
| CM | Cameroun | LK | Sri Lanka | TD | Tchad |
| CS | Tchécoslovaquie | LU | Luxembourg | TG | Togo |
| DE | Allemagne | MC | Monaco | US | Etats-Unis d'Amérique |
| DK | Danemark | MG | Madagascar | | |
| ES | Espagne | | | | |

I

**NOUVEAUX DERIVES DE PYRROLO[1,4]-BENZODIAZEPINES, LEUR
PROCEDE DE PREPARATION ET MEDICAMENTS LES CONTENANT**

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de pyrrolo[1,4]-benzodiazépines, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

Elle concerne également les nouveaux composés utiles notamment 5 comme intermédiaires dans les procédés de préparation selon l'invention.

La famille des pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines est généralement connue comme étant dotée de propriétés antibiotiques et antitumorales. Ces composés sont par exemple décrits dans le brevet US 3 524 849.

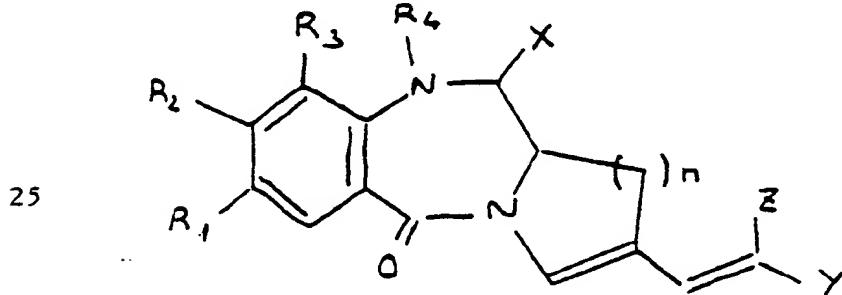
Néanmoins, ceux-ci présentent parfois également une toxicité 10 élevée, comme l'anthramycine par exemple.

Ainsi un des objets de la présente invention est de proposer d'autres dérivés de la famille des pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines.

Un autre objet de l'invention est de proposer des dérivés de la 15 famille des pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines présentant une toxicité plus faible.

Un autre objet de l'invention est de proposer un procédé original permettant d'accéder aux dérivés de pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines, certains de ces composés ayant déjà été décrits.

La présente invention concerne donc en premier lieu des dérivés 20 de pyrrolo-[1,4]-benzodiazépines de formules :



dans laquelle :

n = 1 ou 2, de préférence 1.

30 R₁, R₂, R₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoxyloxy ou deux

substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxyle, R₁ pouvant en outre correspondre au radical O-l'-sibirosamine, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle, X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, 5 alcanoxyloxyde, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO₃H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino terreux ou bien R₄ et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia), Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcooxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-10 amino carbonyle, cyano, phosphonate, à la condition que :
- lorsque Y représente un groupe diméthylaminocarbonyle et Z représente un atome d'hydrogène, R₃ et X ne représentent pas chacun un radical méthoxyle (porothramycine B) ou, lorsque R₃ représente un radical méthoxyle, X ne représente pas un radical hydroxyle (porothramycine A) et que
- lorsque Y représente un groupe aminocarbonyle ou méthylamino carbonyle, Z représente un atome d'hydrogène et R₂ un radical méthyle, R₃ et X ne représentent pas chacun un radical hydroxyle (anthramycine, 15 mazethramycine)
- lorsque Y représente un groupe méthyle et Z un atome d'hydrogène, R₁, R₂, R₃, R₄ et X ne représentent pas respectivement et simultanément un radical O-l'sibirosamine, méthyle et hydroxyles (sibiromycine).

Il a été trouvé que, en vue de répondre aux buts proposés par l'invention, R₃ correspondait de préférence à l'atome d'hydrogène. De préférence encore, R₁, R₂, R₃ correspondent à l'atome d'hydrogène.

Selon une variante avantageuse prise ou non en combinaison avec la précédente, Z est un atome d'hydrogène.

Selon un autre variante avantageuse prise ou non en combinaison avec les précédentes, R₄ est l'atome d'hydrogène.

Selon une autre variante avantageuse prise ou non en combinaison avec les précédentes, Y est un radical aminocarbonyle éventuellement N, ou N,N-alkylsubstitué.

Dans la présente description, les radicaux alkyle, alcoxy, 5 alcoylthio, alkyloxy ont, au plus, 6 atomes de carbone de préférence.

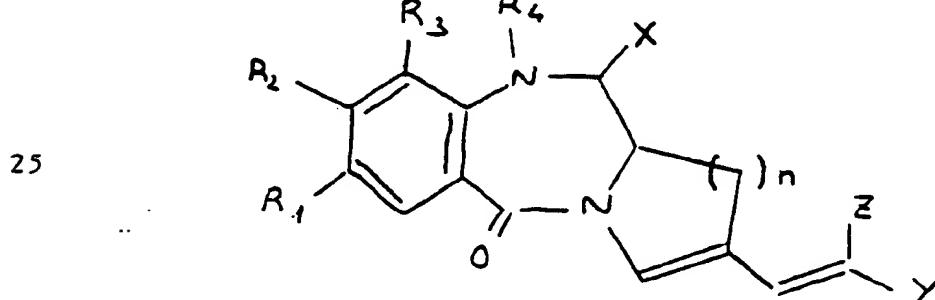
L'invention concerne également les médicaments consistant en un des composés selon l'invention, tels qu'ils viennent d'être décrits ci-dessus et les compositions pharmaceutiques contenant au moins un de ces médicaments et un support acceptable. Ces médicaments et compositions sont utiles pour 10 le traitement médical ou vétérinaire comme antibiotiques et antitumoraux.

Les compositions pharmaceutiques sont notamment formulées pour être ingérées oralement ou pour être injectées. Néanmoins, d'autres présentations peuvent également être envisagées dans le cadre de la présente invention.

15 La posologie dépendra pour partie de la maladie à traiter ainsi que de sa gravité et également du type de l'individu (poids, âge).

La présente invention a également pour objet un procédé permettant de préparer des dérivés de pyrrolo-[1-4]-benzodiazépines de formule I :

20



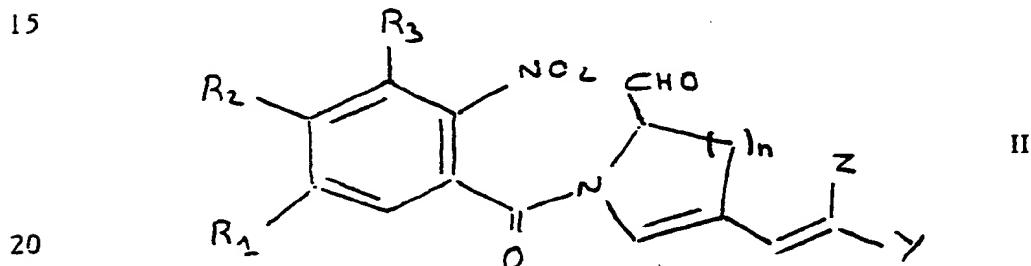
25 30 dans laquelle :

n = 1 ou 2, de préférence 1,

R₁, R₂, R₃ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou

d'halogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoxyloxe ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxyle, R₁ pouvant en outre correspondre au radical O-1'-sibirosamine, R₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle, 5 X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoxyloxe, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO₃H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino terreux ou bien R₄ et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia), Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un 10 radical alkyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-amino carbonyle, cyano, phosphonate,

le procédé est caractérisé en ce que l'on réduit un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-5-carboxyaldéhyde dihydro[4,5]pyrroles substitués de formule :



dans laquelle :

n, R₁, R₂, R₃, Z, Y ont la même signification que dans la formule I au moyen d'un réducteur approprié.

25 Parmi les réducteurs qui peuvent être utilisés, on peut citer l'hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le platine, le nickel, le palladium, de préférence le nickel.

On obtient le composé de formule Ia dans laquelle R₄ et X forment une liaison Δ et les substituants R₁, R₂, R₃, Z et X ont la même 30 signification que dans la formule (I) précédemment définie.

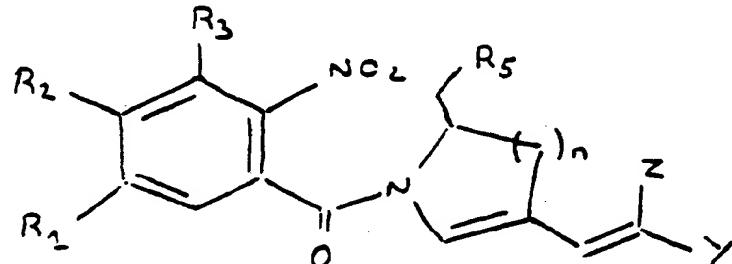
Afin d'obtenir les composés de formule (I) dans laquelle R_4 et X ont les autres définitions possibles, on met en contact le composé de formule Ia avec un réactif nucléophile de formule $R_4\text{-}X$ (III) de préférence l'hydrogénosulfite de sodium qui rend le composé soluble dans l'eau ou le méthanol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule II.

Le composé de formule II qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-5-carboxaldéhyde dihydro[4,5] pyrrole substitué peut être obtenu par oxydation des composés de formule IV

15

IV



20

dans laquelle n, R_1 , R_2 , R_3 , Z et Y ont la même signification que dans la formule I et R_5 est un atome d'halogène ou un radical hydroxyle ou éventuellement un groupe hydroxyle protégé tel qu'un radical alcanoxylique dont il faut éliminer le groupe protecteur avant la réaction par exemple par hydrolyse acide ou alcaline.

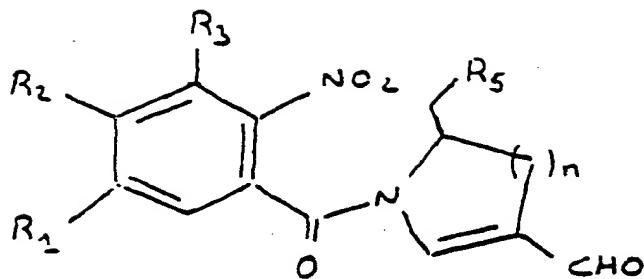
25

Une telle oxydation est par exemple effectuée de manière avantageuse par le diméthylsulfoxyde en présence d'un agent activant connu tel que SO_3 -pyridine, chlorure d'oxalyle, tetrafluoroborate d'argent ou par le périodinane.

30

Les composés de formule IV peuvent être obtenus par réaction de Wittig d'un composé de formule $R_6R_7R_8\text{P}=\text{CYZ}$ (V), R_6 , R_7 , R_8 représentant un radical alkyle ou bien R_6 représente un atome d'oxygène et R_7 , R_8 représentent un radical alcoxylique et Y et Z ont la même signification que dans la formule I sur un composé qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl 5- $\text{CH}_2\text{-}R_5$ 3-carboxaldéhyde dihydro[4,5] pyrrole de formule :

5

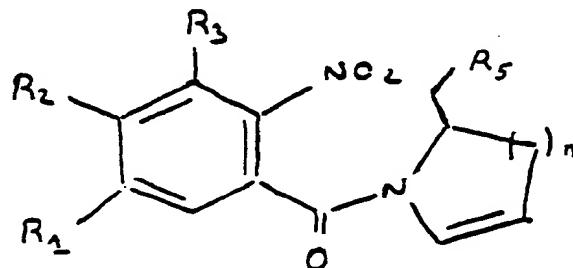


10 de préférence, dans les conditions suivantes :

- solvant polaire aprotique.

Les composés de formule générale VI sont obtenus en traitant avec le réactif formé par une quantité équimoléculaire de diméthylformamide et d'oxychlorure de phosphore, dans un solvant anhydre comme par exemple le dichlorométhane, un composé qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-($\text{-5-CH}_2\text{-R}_5$) dihydro[4,5] pyrrole de formule VII :

20



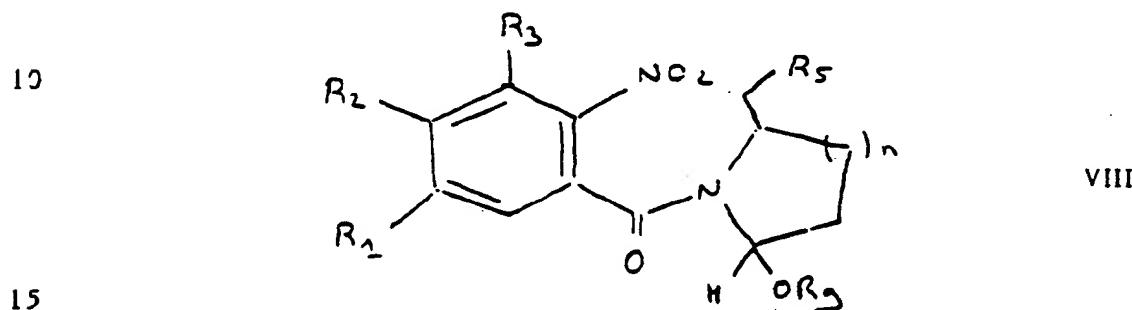
25

dans laquelle :

n, R₁, R₂, R₃, R₅ sont tels que définis dans la formule générale IV précédemment décrite.

30

Les composés de formule générale VII dans laquelle R₅ est un groupe hydroxyle, hydroxyle protégé ou halogène, n, R₁ à R₃ tels que définis à propos de la formule générale I sont obtenus par chauffage de préférence en présence d'un catalyseur tel que le paratoluène sulfonate de pyridinium ou le campho sulfonate de quinoléinium, d'un composé qui est un dérivé de N-orthonitrobenzoyl-(5-CH₂-R₅)-(2-OR₉) tetrahydropyrrole de formule générale VIII

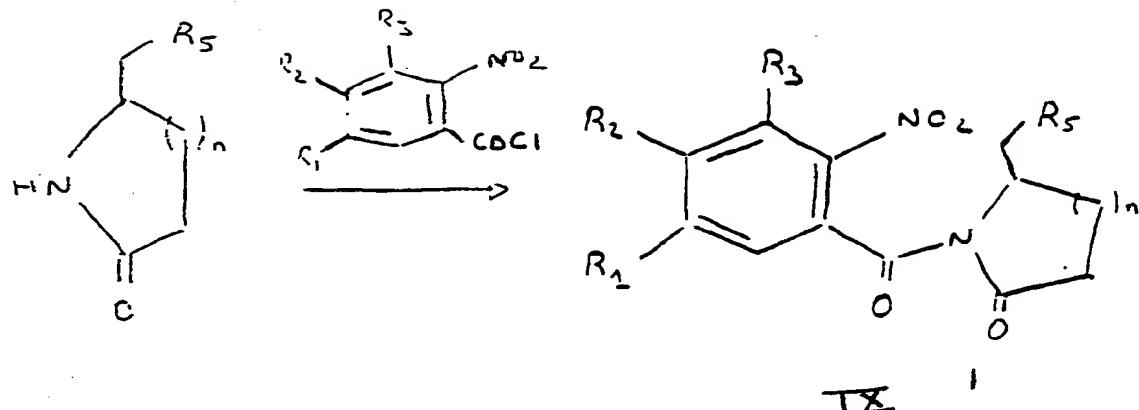


dans laquelle :

R₅ est un groupe hydroxyle ou hydroxyle protégé, comme par exemple un radical alcanoxyloxyde, ou atome d'halogène,

R₉ est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle, n, R₁, R₂, R₃ tels que définis à propos de la formule générale I dans un solvant anhydre tel que par exemple, le toluène, à une température inférieure ou égale à 110°C.

Les composés de formule VIII sont obtenus à partir de composés de formule générale IX comme décrit par N. Langlois, R.Z. Andriamialisoa, demande de brevet français n° 85 12882 et Tetrahedron Letters, 1986, 27, 1149, par réaction d'un agent réducteur avantageusement choisi parmi les borohydrides ou aluminohydrides en particulier l'hydrure de diisobutyl-aluminium utilisé à basse température, par exemple -70°C, selon le schéma réactionnel suivant :



10

La réduction partielle régiosélective des composés de formule générale IX dans laquelle :

15 R_5 est un groupe hydroxyle est protégé ou un halogène, n, R_1 , R_2 , R_3 tels que définis à propos de la formule générale I conduisent aux composés de formule générale VIII dans laquelle : R_5 est un groupe hydroxyle est protégé ou halogène, R_9 est un atome d'hydrogène,

20 n, R_1 , R_2 , R_3 tels que définis à propos de la formule générale I. Ces composés peuvent être traités par un alcool en milieu acide ou/et par un anhydride ou un chlorure d'acide, pour donner les composés de formule générale VIII dans laquelle : R_5 est un groupe hydroxyle ou hydroxyle protégé, formant par exemple avantageusement un radical alcanoxyloxe, R_9 est un radical alkyle ou alcanoyle, R_1 , R_2 , R_3 tels que définis à propos de la formule générale I. L'hydroxyle peut être ensuite déprotégé si nécessaire.

Il doit être bien compris que le procédé tel que décrit et 30 revendiqué dans les termes indiqués ci-dessus peut être étendu à d'autres variantes consistant, par exemple, à transformer les substituants R_4 , X, Y, R_1 à l'une ou l'autre des étapes décrites ci-dessus.

Egalement, l'ordre des étapes conduisants de IV à II peut être inversée en réduisant dans un premier temps le groupe NO_2 de IV (composé IVa) puis en oxydant le groupe R_5 , ce qui conduit directement au composé Ia.

L'invention a également pour objet les composés de formule II, IV, IVa, VI, VII et VIII tels que décrits précédemment. Les composés sont notamment utiles comme intermédiaires dans le procédé de préparation des composés de formule I.

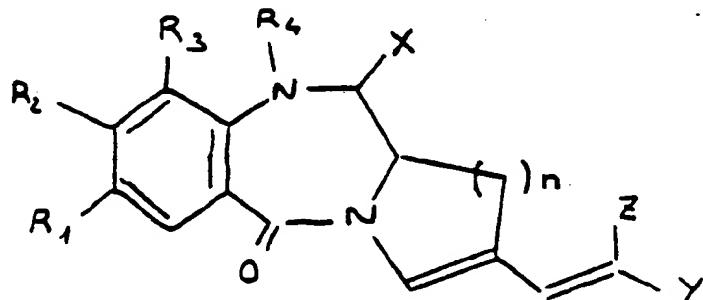
L'invention sera décrite plus en détail à l'aide d'exemples non limitatifs illustrant la synthèse de différents dérivés pyrrolo[1,4]benzodiazépines de formule générale I réunis dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU

15

20

25

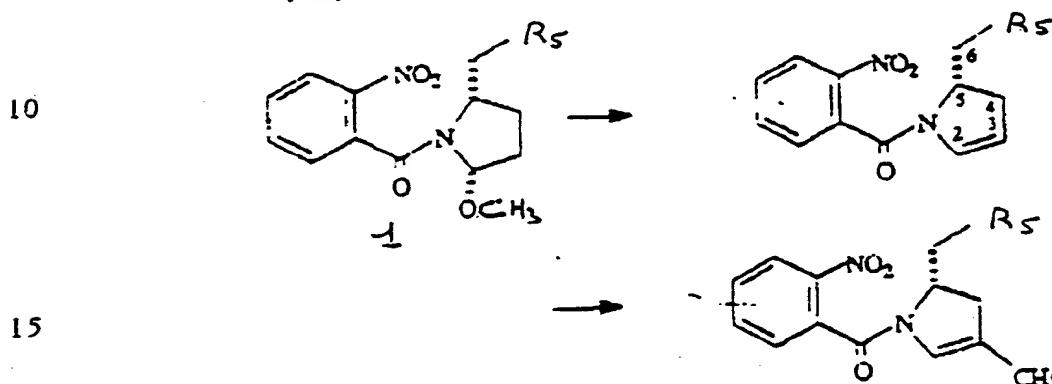


| N° | R_4 | X |
|----|--------------|-------------------------|
| 1 | | liaison Δ |
| 2 | H | OCH_3 |
| 3 | H | CN |
| 4 | H | SC_2H_5 |

Dans la description qui suit, $R_1 = R_2 = R_3 = Z = H$; $Y = \text{CON}(\text{CH}_3)_2$

Exemple I : Préparation du composé n°1

5 I-1 - Préparation du N-orthonitrobenzoyl 5-acétyloxyméthyl 3-carboxaldéhyde dihydro[4,5] pyrrole de formule VI avec R₅ est acétyloxy.
La préparation est effectuée selon le schéma suivant :



A une solution du composé 1 (1,6 g, 4,97 mmoles), on ajoute dans le toluène anhydre (12 ml) le camphosulfonate de quinoléinium (0,283 g, 0,78 mmole) pendant deux heures sous agitation sous azote à 110°C. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu après chromatographie sur colonne de silice fournit 90 %.
IR : cm^{-1} 3100, 2925, 2850, 1730, 1640, 1615, 1520.

La formylation est effectuée par une réaction de Vilsmeier-Haack pendant 2 h 30 à température ambiante avec un rendement quantitatif IR : 2900, 2825, 1735, 1650, 1600.

I-2 - Préparation du composé de formule IV où R₅ est acétyloxy ou hydroxyle

A une solution de [2-diméthylamino)-2-oxoéthyl] phosphonate de diéthyle (1,56 g, 7,0 mmoles) dans le THF anhydre (30 ml) maintenue sous atmosphère inerte à 0°C, on ajoute sous agitation le nBuli (7,16 mmoles, solution 1,5 M dans l'hexane). Après 30 minutes, l'aldéhyde obtenu en I-
 $R_5^{\prime}=\text{OCOCH}_3$, (1,75 g, (5,5 mmoles) est ajouté à la solution dans le THF anhydre (30 ml). Après réaction complète (20 minutes) et addition d'une

solution aqueuse de chlorure d'ammonium, le milieu réactionnel est extrait par de l'acétate d'éthyle. Après traitement habituel, les constituants du produit brut (2,1g) peuvent être séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant dichlorométhane-méthanol (95-5).

5 On obtient ainsi 1,83 g (86%) de composé IV protégé (R_5 =acétyloxy) :

IR (CH_2Cl_2 , cm^{-1}) : 2950, 1730, 1640, 1590 et 0,247 g
(13%) du composé IV hydroxylé ($R_5=\text{OH}$) :

IR (CHCl_3 , cm^{-1}) : 3400, 2950, 2700, 1630.

10 Le composé IV hydroxylé peut être obtenu par déprotection du composé IV protégé par hydrolyse.

A une solution d'acétate IV (1,6 g, 4,13 mmoles) dans le dioxane (60 ml), maintenue sous atmosphère inerte, on ajoute une solution aqueuse de baryte $\text{Ba(OH)}_2 \text{IN}$ (27 ml). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante (+20°C) jusqu'à réaction complète (4 heures). Le mélange est amené à pH 7 par addition de dioxyde de carbone gazeux. Après filtration, le milieu est extrait par du dichlorométhane. Les traitement habituels fournissent le composé IV (1,4g, 98 %).

20 I-3 - Préparation du composé de formule II

A une solution de chlorure d'oxalyle (0,144 ml, 1,65 mmoles) dans le dichlorométhane anhydre (2 ml), maintenue sous agitation et sous argon à -30°C, on ajoute goutte à goutte une solution de diméthyl sulfoxyde (0,234 ml, 3,3 mmoles) dans le même solvant (2 ml). Après 15 minutes 25 d'agitation à -30°C, le composé IV hyroxylé (0,316 g, 0,916 mmoles) en solution dans le dichlorométhane anhydre (4 ml) est ajouté et l'agitation est maintenue à -30°C pendant 1 h 30, avant l'addition de diisopropyléthylamine (0,862 ml, 4,95 mmoles). Le milieu réactionnel est agité 10 minutes à -30°C puis 30 minutes à 0°C avant l'hydrolyse par un tampon à pH 5,6

30

(citrate-phosphate, 90 ml). L'aldéhyde est extrait 3 fois par de l'acétate d'éthyle (100 ml, 90 ml, 90 ml). Après 3 lavages par de l'eau distillée (10 ml, 9 ml, 9 ml) et traitements habituels, les phases organiques fournissent le composé II 267 mg (85 %) :

5 IR (cm^{-1}) : 3300 (forme hydratée), 2920, 1720 (faible), 1630, 1595.

I-4 - Préparation du composé de formule I où R_4 et X forment ensemble une liaison Δ (formule Ia) composé n°1

Une solution du composé II (0,34 g, 1 mmole) dans un mélange
10 acétate d'éthyle-méthanol 85-15 (12 ml) est ajoutée à un excès de nickel
de Raney maintenu sous agitation à température ordinaire. Après réaction
complète, le mélange est filtré sur une petite colonne de silice (70-230
mesh) et la silice est rincée par un mélange acétate d'éthyle-méthanol
85-15. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner le composé
15 I : MS (m/z) : 295 (M+), 120 (100 %).

Exemple II : Préparation du composé n° 2

Le composé n°1 est transformé sans purification en composé n° 2.

Au composé n° 1, en solution dans un mélange dichlorométhane-
20 méthanol 9-1 (2 ml), on ajoute une solution d'acide trifluoroacétique dans
le dichlorométhane (15 μl %, 3,6 ml). Le mélange est agité à température
ambiante pendant 15 heures avant évaporation des solvants sous pression
réduite. Le résidu est cristallisé dans le méthanol anhydre (147 mg, 45 %).
Une chromatographie des eaux-mères sur silice fournit encore 20 % de
25 produit :

P.F.(déc) : 228°C,

IR (cm^{-1}) = 3300, 2924, 2850, 1620.

Exemple III : Préparation du composé n° 3

30 A une solution de composé n° 2 (65,4 mg, 0,2 mmole) dans le
dichlorométhane anhydre (1,3 ml) refroidie à 0°C, on ajoute sous argon et
sous agitation le cyanotriméthylsilane (29,7 mg, 0,3 mmole) et une

quantité catalytique de tétrachlorure d'étain. Après réaction complète contrôlée par CCM et élimination des produits volatils par évaporation sous pression réduite, le produit, en solution dans l'acétate d'éthyle est lavé par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 1 %. La phase aqueuse est 5 extraite encore deux fois par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques fournissent après traitements habituels le composé n° 3 (55 mg) qui peut être purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant : acétate d'éthyle) :

IR = 3390, 3320, 3000, 2305, 1645.

10

Exemple IV : préparation du composé n° 4

a) A une solution des eaux-mères de cristallisation du composé n° 2 (32,7 mg, 0,1 mmole) dans le dichlorométhane anhydre (0,15 ml), on ajoute sous argon à température ordinaire une solution à 10 % d'éthanethiol dans le dichlorométhane anhydre (0,33 ml) et une quantité catalytique de dichlorure de zinc. Après une heure d'agitation, le produit est séparé par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant: acétate d'éthyle), 12 mg (35 %) :

IR = 3300, 2925, 1628.

20

b) A une solution du composé n° 1 préparé selon l'exemple I (29,5 mg, 0,1 mmole), en solution dans le dichlorométhane anhydre (0,3 ml), on ajoute sous argon à température ambiante une solution à 10 % d'éthanethiol dans le dichlorométhane anhydre (0,2 ml). Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est traité comme 25 précédemment pour fournir 9 mg (25 %) du composé n° 4.

Essais biologiques

Ces essais sont effectués sur le composé n° 2.

30 Activité antibiotique :

Sur Staphylococcus, la concentration minimale d'inhibition (CMI) établie expérimentalement sur une gamme de concentration de 0 à 1 mg/ml donne une CMI de l'ordre de 60 µg/ml.

Activité cytotoxique

Sur la lignée KB [(cellules cancéreuses humaines rhinopharynx)] :

| | | | | | | |
|---|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 5 | C μ g/ml | 1 | 0.5 | 0.1 | 0.05 | 0.01 |
| | C mol/l | $3.06 \cdot 10^{-6}$ | $1.53 \cdot 10^{-6}$ | $3.06 \cdot 10^{-7}$ | $1.53 \cdot 10^{-7}$ | $3.06 \cdot 10^{-8}$ |
| | % inhibition | 100 | 100 | 100 | 100 | 38 |

- Sur la lignée VERO (cellules de rein de singe)

10 DL50 sur KB : $0,87 \cdot 10^{-7}$ M
 DL50 sur VERO : $0,75 \cdot 10^{-7}$ M

- Sur deux lignées KB, la première sauvage KB 3-1 et la seconde, dérivée de la première KB-VI présentant un phénotype de résistance à la vinblastine (la souche résistante est entretenue en présence de 1 μ g/ml de vinblastine) :

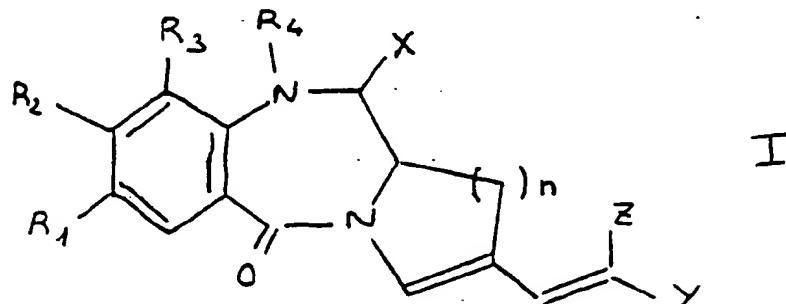
15 DL50 sur KB_R = DL50 sur KB_S environ $0,8 \cdot 10^{-7}$ M

- Sur deux lignées K562 érythroleucémiques humaines respectivement résistante et sensible à la doxorubicine (adriblastine), la lignée résistante est entretenue en présence de 10^{-7} M d'adriblastine :

20 DL50 sur K562_R = DL50 sur K562_S environ $0,85 \cdot 10^{-7}$ M.

REVENDICATIONS

1. Dérivés de pyrrolo[1,4]-benzodiazépines de formule :



dans laquelle :

$n = 1$ ou 2 , de préférence 1 .

R_1 , R_2 , R_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoyloxyle ou deux

15 substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylénedioxyle.

R₁ pouvant en outre correspondre au radical O-1'-sibirosamine.

R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle, X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoxyloxyde, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO₃H).

20 sulfonate de métal alcalin ou alcalino terreux ou bien

R_4 et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia), Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-amino carbonyle, cyano, phosphonate.

25 à la condition que :

- lorsque Y représente un groupe diméthylaminocarbonyle et Z représente un atome d'hydrogène, R₃ et X ne représente pas chacun un radical méthoxyle (porothramycine B) ou, lorsque R₃ représente un radical méthoxyle, X ne représente pas un radical hydroxyle (porothramycine A) et

30 que

- lorsque Y représente un groupe aminocarbonyle ou méthylamino carbonyle, Z représente un atome d'hydrogène et R₂ un radical méthyle, R₃ et X ne représentent pas chacun un radical hydroxyde (anthramycine, mazethramycine)

5 - lorsque Y représente un groupe méthyle et Z un atome d'hydrogène, R₁, R₂, R₃, R₄ et X ne représentent pas respectivement simultanément un radical O-1'sibirosamine, méthyle et hydroxyles (sibiromycine).

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₃ est l'atome d'hydrogène.

10 3. Dérivés selon la revendication 2, caractérisés en ce que R₁, R₂ correspondent à l'atome d'hydrogène.

4. Dérivés selon la revendication 2 ou 3, caractérisés en ce que Z est un atome d'hydrogène.

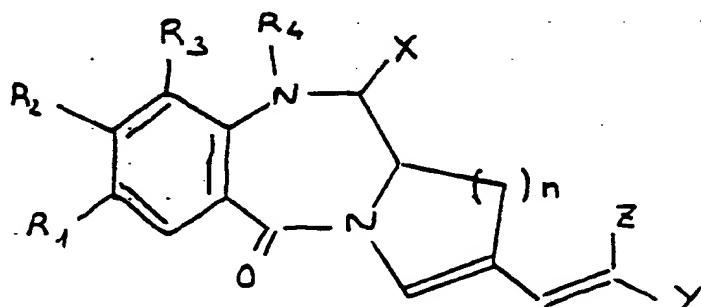
15 5. Dérivés selon l'une des revendications 2 à 4, caractérisés en ce que R₄ est l'atome d'hydrogène.

6. Dérivés selon l'une des revendications 2 à 5, caractérisés en ce que Y est un radical aminocarbonyle éventuellement N ou N,N-alkyl substitué.

7. Procédé de préparation de composés de formule I :

20

25



I

dans laquelle :

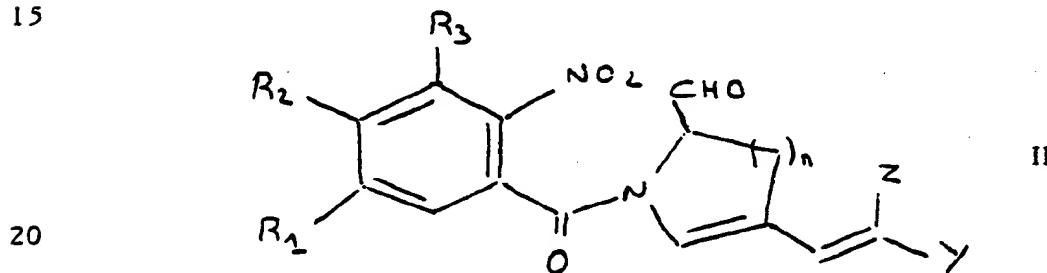
30 n = 1 ou 2, de préférence 1,

R_1, R_2, R_3 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoxyloxy ou deux substituants adjacents ensemble forment une chaîne méthylènedioxyle, R_1 pouvant en outre correspondre au radical O-1'-sibirosamine,

5 R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle, X représente un atome d'hydrogène, un radical hydroxyle, alcoxyle, alcanoxyloxy, mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo(SO_3H), sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux ou bien

10 R_4 et X forment ensemble une double liaison Δ (composé de formule Ia), Y, Z identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ou N-alkyl ou N,N-dialkyl-amino carbonyle, cyano, phosphonate, caractérisé en ce que l'on réduit un N-orthonitrobenzoyl-5-carboxaldéhyde dihydropyrroles substitués de formule générale II

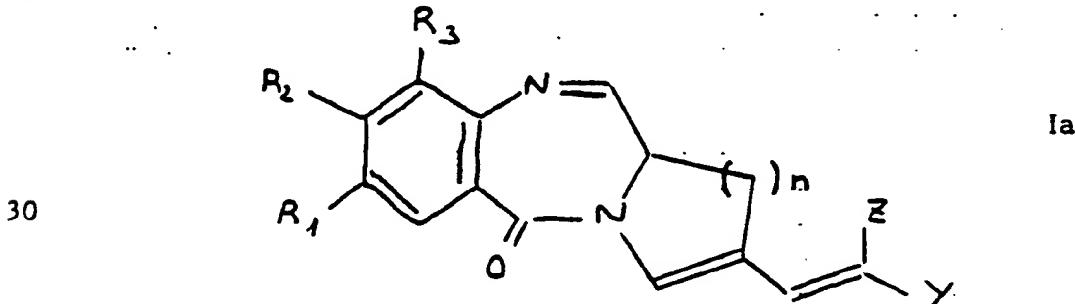
15



20

dans laquelle R_1, R_2, R_3, Y et Z ont les significations données à propos de la formule générale I et en ce que, le cas échéant, le dérivé de formule générale Ia ainsi obtenu :

25



30

est mis à réagir avec un réactif nucléophile de formule R_4X (III) pour obtenir un composé de formule générale I dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alcanoyle,
 5 mercapto, alkylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo ($-SO_3H$) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux.

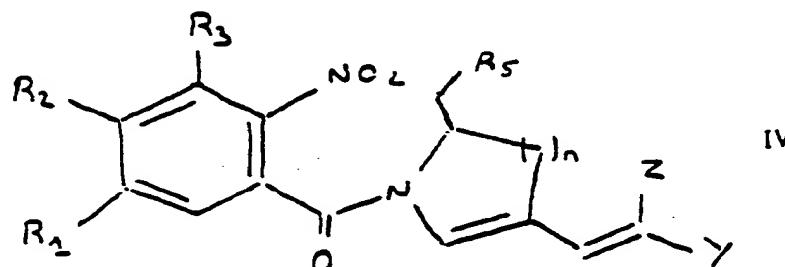
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la réduction du composé de formule II est effectuée au moyen d'un catalyseur notamment au nickel, au palladium ou au platine en présence d'hydrogène.

10 9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le réactif nucléophile est l'hydrogénosulfite de sodium ou le méthanol.

10. Procédé de préparation des composés de formule II, caractérisé en ce qu'ils sont obtenus par oxydation de composés de formule générale IV :

15

20



25

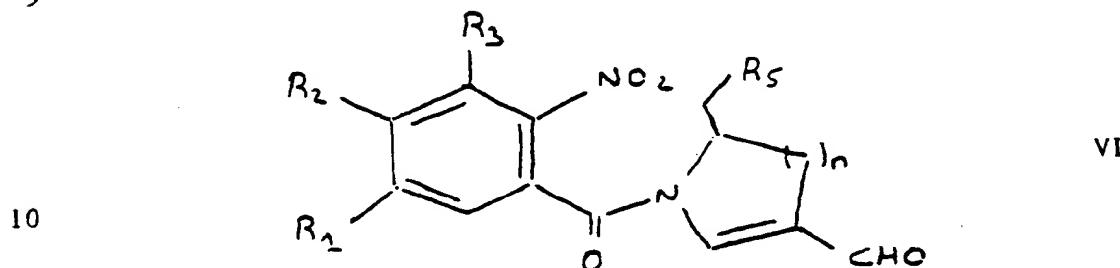
dans laquelle n, R_1 , R_2 , R_3 , Z et Y ont la même signification que dans la formule I et R_5 est un radical hydroxyle ou un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle protégé avec dans ce dernier cas une déprotection préalable.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée par le diméthylsulfoxyde en présence d'un agent activant ou par le périodinane.

12. Procédé de préparation de formule de formule IV, caractérisé en ce qu'ils sont obtenus par mise en contact d'un réactif de formule générale (V) $R_6R_7R_8P = CYZ$ dans laquelle R_6 , R_7 , R_8 représentent un

radical alkyle ou bien R_6 représente un atome d'hydrogène, R_7 et R_8 représentant un radical alcoxy et où Y et Z ont la même signification que dans la formule I d'un composé de formule générale VI :

5



10

dans laquelle

R_5 représente un groupe hydroxyle ou hydroxyle protégé ou un atome 15 d'halogène,

R_1 , R_2 , R_3 ont les significations données à la revendication 1.

13. Dérivés de formule II, IV, VI, utiles notamment comme intermédiaires pour la préparation des composés de formule I selon les procédés des revendications 7 à 12.

20 14. Médicament consistant en un composé de formule I selon l'une des revendications 1 à 6.

15. Composition pharmaceutique contenant au moins un médicament selon la revendication 14 et un support acceptable.

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR92/00410

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 5 C07D487/04; A61K31/55; C07D207/20; C07H17/02 C07F9/38;
 Int.Cl. // (C07D487/04, 243:00, 209:00)
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl. 5 C07D; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| A | US,A,3 524 849 (A. D. BATCHO ET AL.) 18 August 1970 (cited in the application) see column 1, ligne 15 - column 1, ligne 40 ----- | 1,15 |
| P,X | TETRAHEDRON, (INCL. TETRAHEDRON REPORTS) Vol. 32, No. 20, 13 May 1991, OXFORD GB pages 2233 - 2236; N. LANGLOIS ET AL.: "Studies towards the synthesis of antitumor antibiotics of the anthramycin group" see compounds 9,12 and 13 ----- | 13 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 September 1992 (01-09-92)

Date of mailing of the international search report

21 September 1992 (21-09-92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. FR 9200410
SA 59759**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 01/09/92

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| US-A-3524849 | 18-08-70 | None | ----- |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale N°

PCT/FR 92/00410

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 C07D487/04; A61K31/55; C07D207/20;
C07F9/38; // (C07D487/04, 243:00, 209:00)

C07H17/02

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée⁸

| Système de classification | Symbol de classification |
|---------------------------|--------------------------|
| CIB 5 | C07D ; A61K |

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁰

| Catégorie ⁹ | Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, ¹² des passages pertinents ¹³ | No. des revendications visées ¹⁴ |
|------------------------|--|---|
| A | US,A,3 524 849 (A. D. BATCHO ET AL.) 18 Août 1970 cité dans la demande voir colonne 1, ligne 15 - colonne 1, ligne 40 --- | 1,15 |
| P,X | TETRAHEDRON, (INCL. TETRAHEDRON REPORTS) vol. 32, no. 20, 13 Mai 1991, OXFORD GB pages 2233 - 2236; N. LANGLOIS ET AL.: 'Studies towards the synthesis of antitumor antibiotics of the anthramycin group' voir composés 9, 12 et 13 --- | 13 |

¹⁰ Catégories spéciales de documents cités:¹¹

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

1

01 SEPTEMBRE 1992

21.09.92

Administration chargée de la recherche internationale

Signature du fonctionnaire autorisé

OFFICE EUR PEEN DES BREVETS

ALFARO FAUS I.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200410
SA 59759

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Les titres mentionnés sont extraits du fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01/09/92.
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|---|------------------------|
| US-A-3524849 | 18-08-70 | Aucun | ----- |

THIS PAGE BLANK (USPTO)